

**Untersuchungen über die Wirkung
protrahiert verabfolgter hoher
Megaphendosen auf das Kaninchenauge**

Sieglind Rust

AUS DER AUGENKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Professor Dr. W. ROHRSCHEIDER

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE WIRKUNG
PROTRAHIERT VERABFOLGTER HOHER
MEGAPHENDOSEN AUF DAS KANINCHENAUGE

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von

Sieglind Rust

aus
Berlin



München 1958

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Privatdozent Dr. H.J. KÜCHLE
Mitberichterstatter: Professor Dr. W. ROHRSCHEIDER
Dekan: Professor Dr. K. KOLLE

Tag der mündlichen Prüfung: 1 1. DEZ. 1938

INHALTSVERZEICHNIS

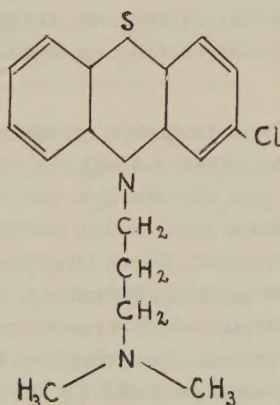
	Seite
I. Einleitung und Fragestellung	5
1. Megaphenanwendung	5
2. Megaphenschäden	7
3. Megaphengewöhnung	8
II. Methodik der eigenen Versuche	9
III. Versuchsergebnisse	11
1. Gewicht	11
2. Beobachtungen über das Allgemeinverhalten der Tiere	14
3. Augenuntersuchungen	14
4. Cocaintests	16
5. Histologische Untersuchung	32
IV. Besprechung der einzelnen Ergebnisse, Zusammenfassung derselben und Fragenbeantwortung	33
V. Zusammenfassung	37
VI. Schrifttum	

I. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Die folgende Arbeit berichtet über die Wirkung protrahiert verabfolgter, hoher Megaphendosen auf das Kaninchenauge.

1. Megaphenanwendung

Während der letzten Jahre gewannen die Phenothiazinderivate immer mehr an Bedeutung. Zunächst wurden sie als Antihistaminica entwickelt. Später stellte sich ihre zentral sedative Wirkung heraus, und man legte darauf besonderen Wert. In dieser Beziehung tritt das Megaphen, in der ausländischen Literatur unter dem Namen Largactil und Chlorpromazine bekannt, an erste Stelle (WIRTH). Es ist das N-(3 Dimethylaminopropyl)-3-chlorphenothiazin der Farbenwerke BAYER mit der Formel:



Megaphen übt eine dämpfende Wirkung auf das Stammhirn und Zwischenhirn aus. Es dämpft das vegetative Nervensystem nicht nur zentral, sondern greift auch peripher am Erfolgsorgan an (WIRTH). Hier stehen die sympathikolytischen Eigenschaften im Vordergrund, obwohl es auch parasympathikolytische besitzt. KÜCHLE (2) bezeichnet dies als eine Verschiebung der Reaktionslage des Vegetativums von der ergotropen zur trophotropen Seite im Sinne von W.R. HESS. Diese Wirkungen äussern sich darin, dass zentral bedingte Krämpfe und Erbrechen aufgehoben werden, die Temperatur herabgesetzt wird, der Grundumsatz gesenkt wird und Narkotika, Analgetica, Curare, Procain und Procainamid in ihrer Wirkung potenziert werden (WIRTH). MALMEJAC stellte in Hunderversuchen fest, dass Megaphen in der Peripherie direkt auf die Adrenalinsekretion und die Vasomotoren der Niere und der Milz stark depressorisch wirkt. Das beruhe nicht nur auf einem synaptolytischen Effekt, sondern sei auf die narkobiotischen Eigenschaften des Präparates zurückzuführen, das die Funktionstüchtigkeit der Drüsen- und Nervenzellen abzuschwächen vermöge.

Auf Grund seiner vielseitigen Eigenschaften findet Megaphen auf fast allen Gebieten der Medizin Anwendung: bei der potenzierten Narkose, zur Dämpfung psychotischer Zustände, bei der Behandlung von Hyperemesis gravidarum, zur Potenzierung von Analgeticis, bei langanhaltenden Schmerzzuständen, kurz überall, wo es gilt, den Patienten ruhig zu stellen.

In der Ophthalmologie wird Megaphen vor allem in der Glaucomtherapie verwandt (BIERENT, GRAMBERG-DANIELSEN (1), KÜCHLE (1), THIEL und HOLLWICH). Man ging hier von dem Gedanken aus, dass die Steigerung des Augenbinnendrucks beim akuten Glaukom zentral bedingt und vom Vegetativum abhängig ist. Durch Megaphen erhoffte man sich eine sowohl zentrale als auch periphere Dämpfung, die einen Druckabfall bewirkt. Die orale Therapie und auch retrobulbäre Injektionen (LEVY) haben hier zum Erfolg geführt. Weiterhin wird Megaphen vor und nach Augenoperationen angewandt (KÜCHLE (1), GRAMBERG-DANIELSEN (2)) und zur Behandlung der Zentralvenenthrombose und von Augenschmerzen verschiedener Ätiologie (retrobulbär) (LEVY).

2. Megaphenschäden

Im Lauf der Dauerbehandlung mit Megaphen, wie sie vor allem in der Psychiatrie mit Dosen bis 400 mg/die über Zeiträume von sechs Monaten und mehr durchgeführt wurde, kam es verschiedentlich zu Zwischenfällen. Neben Parkinson - Syndrom - Symptomen, orthostatischer Hypotonie, Somnolenz, Obstipation und Hyperhydrosis (MOYER), die als eigentliche Wirkungen des Megaphen aufzufassen sind, wird von Ikterus, Agranulozytose und allergischen Hautreaktionen berichtet (BOARDMAN, GOLDMAN). Die Hauterscheinungen traten auch beim Pflegepersonal auf, das mit dem Präparat in Berührung gekommen war (HIOB und HIPPIUS, LEWIS, SAWICKY). In diesem Zusammenhang wurde auch von einem Übergreifen dieser allergischen Reaktionen auf die Konjunktiva berichtet. ULLERICH, WULF und WISKEMANN beschreiben einen Fall von starker Photosensibilisierung mit Konjunktivitis und Corneaaffektion, die nur durch Vernähen der Lider zum Abklingen gebracht werden konnte. Der epicutane Lämpchentest war auf Megaphen und Streptomycin positiv. Es lag aber nahe, dass die Reaktion durch Megaphen ausgelöst worden war. Von ähnlichen Testausfällen berichtet auch PINARD. Über Nachlassen der Sehkraft, undeutliches, verschwommenes Sehen und rasche Ermüdbarkeit beim Lesen klagten drei Patienten unter 159 von PHILLIP, die in einer Dauerbehandlung mit Megaphen von 200 mg/die standen. MOYERs Patienten litten unter Doppeltsehen und Akkommodationsschwäche.

Es lag nun nahe, festzustellen, ob sich auch spezielle, durch Megaphen verursachte Augenschäden nachweisen lassen. Nach Anwendung des Phenothiazinpräparates NP 207 (SANDOZ), das 10 (2'-N-methylpiperidyl-2")-aethyl)-Phenothiazinchlorhydrat, ist über Retinaveränderungen von VERREY berichtet worden, die zwei bis vier Wochen nach dem Auftreten der ersten klinischen Beschwerden (Beeinträchtigung der Adaptation, der Sehschärfe und des Gesichtsfeldes) mit dem Augenspiegel beobachtet werden konnten. Diese Erscheinungen waren offenbar in ihrer Intensität von der Höhe der Dosierung abhängig.

3. Megaphengewöhnung

Gewöhnung an Megaphen wurde nachgewiesen. LOESER und FILK berichten, dass bei Ratten die anfängliche Abnahme des O_2 Verbrauchs, die Senkung der Körpertemperatur, die Gewichtsabnahmen und die Muskeler schlaffung bei wiederholter Megaphengabe ausblieben, jedoch bei progressiver Steigerung der Dosen keine Gewöhnung eintrat. WIRTH fand bei Mäuseversuchen, dass die Tiere nach den ersten Megaphengaben auf einer schiefen Ebene abrutschten, sich aber nach einigen Tagen darauf halten konnten. Diese Gewöhnung beziehe sich aber weniger auf die Grundumsatz- und Temperaturwirkungen. KÜCHLE (2) machte auch Angaben über Megaphengewöhnung; die anfänglich unter Megaphen verlängerte Eserinwirkung liess im Verlauf der Behandlung wieder nach.

Es war nun meine Aufgabe, im Kaninchenversuch festzustellen, ob sich im Verlauf einer protrahierten Megaphenbehandlung mit hohen Dosen erstens Augenschäden und zweitens eine Gewöhnung an das Medikament nachweisen lassen.

Die unmittelbare Übertragung der Versuchsergebnisse auf den Menschen erscheint allerdings nicht ohne weiteres zulässig zu sein, da sich schon bei den Versuchen von WAGNER mit NP 207 und Megaphen keine Augenschäden im Tierversuch nachweisen liessen, während deutliche, durch NP 207 verursachte Retinaveränderungen beim Menschen bekannt sind. Die im Folgenden beschriebenen Versuche wurden in Unkenntnis der von WAGNER durchgeführten begonnen.

II. METHODIK DER EIGENEN VERSUCHE

Die eigenen Versuche wurden an zehn Kaninchen im Alter von ca. 8 Monaten durchgeführt, von denen vier als unbehandelte Kontrolltiere dienten. Die übrigen sechs erhielten täglich, ausser sonntags, 20 mg Megaphen/kg Körpergewicht. Die Behandlungsdauer umfasste sechs Wochen. Die 2,5 %ige Megaphenlösung wurde, um Abszessbildungen zu vermeiden, mit physiologischer Kochsalzlösung auf 5 ccm verdünnt und subcutan appliziert. Dabei wurde die Injektionsstelle täglich von einer Extremität zur anderen gewechselt, damit keine Resorptionsverschlechterung auftrat. Die Gesamtdosis pro kg Körpergewicht betrug 720 mg.

Es stammte jeweils ein Kontrolltier und ein megaphenbehandeltes Tier aus dem gleichen Wurf. Die ersteren erhielten die Nummern 1 bis 4, die letzteren erhielten 5 bis 10. Geschwister waren: Nr. 1 und Nr. 5, Nr. 2 und Nr. 6 und Nr. 7, Nr. 3 und Nr. 8, Nr. 4 und Nr. 10, während Nr. 9 ein Einzeltier aus einem anderen Wurf war. Bei den Untersuchungen vor Behandlungsbeginn zeigten die Geschwistertiere ähnliche Messwerte.

Einmal wöchentlich wurde bei allen Tieren das Gewicht kontrolliert, um erstens die Megaphendosis neu festsetzen zu können und zweitens auch aus den Gewichtskurven auf eine eventuelle Gewöhnung an das Medikament schliessen zu können.

Weiterhin wurden Pupillenteste mit Cocain vorgenommen. Der erste fand am Tag vor der ersten Injektion statt, um für die Versuchstiere einen Normalwert zum Vergleich mit den Pupillenweiten nach Megaphengabe zu erhalten. Die anderen Tests folgten am Tag der ersten Injektion, vier Tage darauf, eine Woche danach und dann jeweils im Abstand einer Woche nach dem vorhergegangenen, immer zwei Stunden nach der Megaphengabe. Die Methodik war folgende: zunächst bei allen Tieren eine Leermessung. Für jedes Auge wurden zwei Werte gewonnen nach der Methode von HAAB, die sich schon bei KÜCHLES (2) Versuchen bewährt hatte. Dann wurden zweimal im Abstand von zehn Minuten zwei Tropfen Cocainum hydrochloricum 5 % in das rechte Auge

getropft. Von der ersten Cocaingabe an wurden alle 10 min. über 60 min. lang beiderseits die Pupillendurchmesser gemessen. Diese Untersuchungen dienten wiederum der Erfassung einer etwaigen Megaphengewöhnung. KÜCHLE (2) berichtet, dass nach Cocaininstillation beim megaphenbehandelten Tier keine Pupillenerweiterung mehr auftritt, und schliesst daraus auf einen sympathikolytischen Effekt des Megaphens. Dafür würden auch seine Versuche mit Eserin sprechen, bei denen eine verlängerte Eserinwirkung als Folge eines relativen Überwiegens des Parasympathikotonus aufzufassen war. Hier liess sich eine Gewöhnung an Megaphen nachweisen, da nach längeren Gaben des Präparates die Eserinwirkung nicht mehr so deutlich wie anfangs in Erscheinung trat.

Es war meine Aufgabe zu prüfen, ob auch im Cocaintest eine Gewöhnung an Megaphen nachweisbar ist, in dem Sinne, dass im Verlauf der Behandlung die zunächst aufgehobene Cocainwirkung wieder auftritt.

Neben dem Allgemeinverhalten der Tiere wurde auch der Augenbefund im Hinblick auf eventuelle Augenschäden, die durch das Medikament verursacht worden sein konnten, regelmässig kontrolliert. Am letzten Tag, d.h. unmittelbar vor der Tötung, wurden alle Tiere mit Ausnahme von Nr. 1, das in der letzten Woche ad exitum kam, ophthalmoskopiert.

Die histologische Untersuchung sämtlicher Augen sollte der Erfassung etwaiger Netzhautveränderungen dienen, die unter Megapheneinfluss entstanden sein konnten. Alle Tiere wurden 51 Tage nach Beginn der Behandlung getötet.

III. VERSUCHSERGEBNISSE

Wie schon im vorhergehenden Kapitel berichtet, wurden Gewicht, Allgemeinverhalten der Tiere und ihr Augenbefund beobachtet. Diese sowie der Verlauf der Cocaintests und die Ergebnisse der histologischen Untersuchung sollen im Folgenden behandelt werden.

1. Gewicht

Die anschliessende Tabelle Nr. 1 gibt den Gewichtsverlauf der einzelnen Tiere wieder. Er wird in g jeweils im Abstand einer Woche angegeben.

a) Tabelle Nr. 1

Gewicht der einzelnen Tiere in g

Datum	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
16.10.	2180	2210	1900	1470	2520	2390	2140	2620	2320	1510
24.10.	2310	2230	3100	1640	2570	2480	2120	2620	2320	1645
31.10.	2380	2200	3070	1690	2610	2470	2100	2620	2140	1645
7.11.	2500	2220	3140	1860	2595	2470	2110	2580	2270	1710
14.11.	2690	2300	3280	1900	2595	2470	2110	2580	2270	1710
21.11.	2660	2355	3380	2090	2550	2490	2140	2710	2125	1820
28.11..	2800	2330	3380	2090	2600	2555	2150	2700	2185	1860
5.12.	+	2370	3450	2200	2600	2610	2100	2820	2250	1880

Die vorhergehende Tabelle Nr. 1, noch besser aber die folgende Tabelle Nr. 2 und die Abb. Nr. 1, Nr. 2 und Nr. 3 zeigen, dass bei den megaphen-behandelten Tieren die Gewichtszunahme weniger ausgesprochen ist als bei den unbehandelten Tieren.

Tabelle Nr. 2 gibt die Mittelwerte der beiden Gruppen in g an.

Abb. Nr. 1 stellt den Gewichtsverlauf der Kontrollen dar, Abb. Nr. 2 den der Versuchstiere und Abb. Nr. 3 die Mittelwerte wie Tabelle Nr. 2.

In den Kurven wurde Gewicht in g (Ordinate) gegen Zeit in Wochen (Abszisse) aufgetragen.

b) Tabelle Nr. 2

Gewichtsmittelwerte beider Tiergruppen in g

Datum	Kontrolltiere	Megaphentiere
16.10.	2190	2250
24.10.	2320	2292
31.10.	2335	2265
7.11.	2430	2289
14.11.	2549	2322
21.11.	2622	2306
28.11.	2650	2341
5.12.	2750	2377
	(Tier 1 +, Gewicht vom 28.11. einges.)	
Durchschnittliche Gewichtszunahme	560 g	127 g

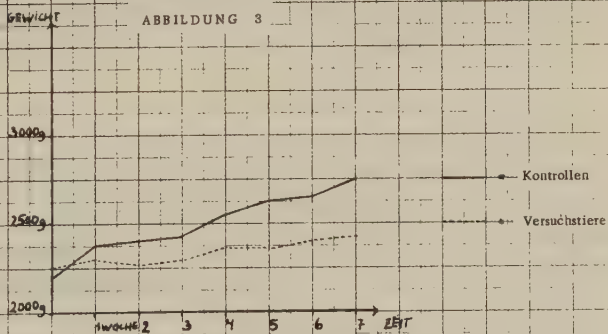
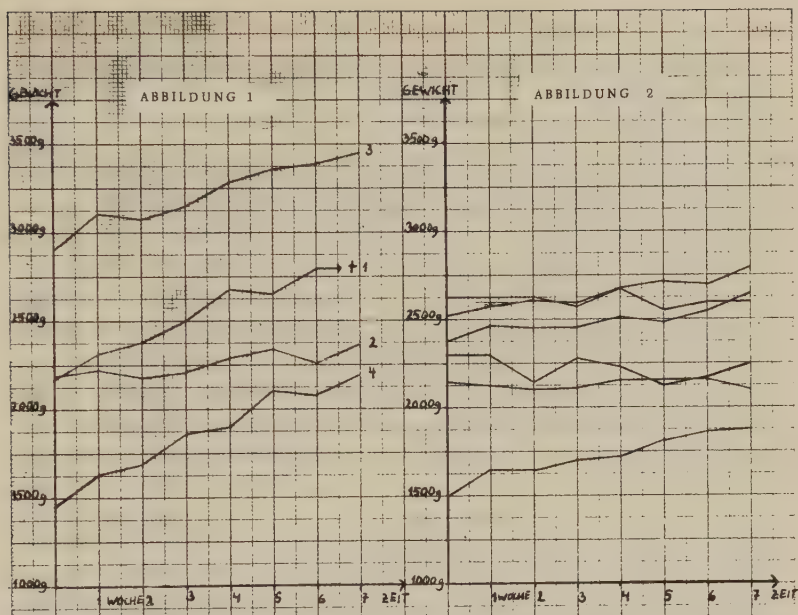


Abbildung 1: Gewicht der Kontrolltiere

Abbildung 2: Gewicht der Versuchstiere

Abbildung 3: Mittelwerte beider Gruppen

Abszisse = Zeit in Wochen, Ordinate = Gewicht in g

2. Beobachtungen über das Allgemeinverhalten der Tiere.

Vor allem nach der ersten Injektion, jedoch auch noch während der ersten Behandlungswoche, zeigten sich die Tiere völlig apathisch. Eine geringe Schläfrigkeit hielt bis zur nächsten Spritze nach 24 Stunden an. Die Tiere lagen binnen einer Stunde nach der Injektion im Stall, alle Gliedmassen von sich gestreckt, und liessen alles mit sich geschehen. Der Muskeltonus war offenbar herabgesetzt. Nach zwei bis drei Wochen schliefen sie nicht mehr so viel und frassen während der Cocaintests (2 Std. post inj.). Das hatten sie zu Behandlungsbeginn nie getan. In der fünften Woche waren sie dann im Vergleich zu den Kontrollen immer noch etwas schläfrig, aber entschieden agiler als in der ersten Zeit.

Abszessbildungen an den Injektionsstellen traten nicht auf. Allerdings fanden sich bei einzelnen Tieren, besonders in der Schultergegend, verschorfte Stellen. Die Seite wurde bei der nächsten Spritze übergangen und heilte dann wieder gut ab. Sonst war nichts Auffälliges an den Tieren zu beobachten.

3. Augenuntersuchungen

An den Augen traten weder entzündliche Erscheinungen noch sonstige auffällige Veränderungen oder Überempfindlichkeitsreaktionen auf. Auch die ophthalmoskopische Untersuchung, die unmittelbar vor der Tötung vorgenommen wurde, zeigte keine Besonderheiten. Auf Normvarianten, wie man sie vor allem beim stark pigmentierten Kaninchen berücksichtigen muss (WAGNER), wurde geachtet.

Spiegelbefunde vom 7.12.56. 9 Tage nach der letzten (36.) Injektion.

Nr. 2

- re.A.: Feine körnige Pigmentvergrößerungen über den Fundus verstreut,
unten größere Pigmentherdchen.
li.A.: Wie rechts.

Nr. 3

- re.A.: Deutliche Pigmentvergrößerungen, glitzernde weisse Aufhellungen.
li.A.: Feine Pigmentvergrößerungen in der unteren Peripherie.

Nr. 4

- re.A.: Fundus o.B.
li.A.: Fundus o.B.

Nr. 5

- re.A.: Im unteren Umfang deutlich ausgeprägte Pigmentherde mit glitzernden weisslichen Einlagerungen.
li.A.: Pigmentvergrößerungen der unteren Peripherie. Sonst o.B.

Nr. 6

- re.A.: Pigmentvergrößerungen mit gelblichen Herdchen und ausgedehnten schwarzen Pigmentfeldern im unteren Umfang.
Dazwischen flächenhafte Partien mit fehlendem Pigment.
li.A.: Wie rechts.
Noch physiologisch ????

Nr. 7

- re.A.: Ausgedehnte Pigmentverschiebungen gröberer Art im Bereich des gesamten Augenhintergrundes, vor allem unten. --- noch physiologisch ????
li.A.: Pigmentverschiebungen vor allem unterhalb der Papille.
Peripherhin weitgehend pigmentarm.

Nr. 8

re. A.: Ausgedehnte Pigmentvergrößerungen, ausgedehnte flächenhafte graugelbe Herde in der unteren Peripherie.

li. A.: Fundus o. B.

Nr. 9

re. A.: Peripherie im unteren Umfang aufgehell.

Sonst o. B.

li. A.: Fundus o. B.

Nr. 10

re. A.: Fundus o. B.

li. A.: Fundus o. B.

4. Cocaintests

Die Ergebnisse der Cocaintests, die zum Nachweis einer etwaigen Gewöhnung an Megaphen unternommen wurden, sind in den folgenden Tabellen Nr. 3 bis Nr. 12 und in den Abb. Nr. 4 bis Abb. Nr. 12 festgehalten. Tabelle Nr. 3 bis Nr. 11 führt die Einzelwerte auf, während Tabelle Nr. 12 die Mittelwerte zu jedem Test angibt.

Zur Auswertung ist es wichtig, die Messungenauigkeiten von ± 1 mm einzukalkulieren. Die Kurven und Tabellen, die im nächsten Kapitel eingehender besprochen werden, zeigen, dass die Cocainmydriasis nach Megaphengabe ausbleibt. Der Kurvenverlauf bestätigt auch die Notwendigkeit von Kontrollmessungen an unbehandelten Tieren, da diese Schwankungen in der Pupillenweite bei verschieden starkem Licht haben, während die Megaphentiere immer eine durchschnittliche Pupillenweite von 5,5 mm behalten, also nicht auf Hell und Dunkel reagieren.

Tabelle Nr. 1: Erster Cocaintest am 16.10. (Leermessung)

Tier Nr.	leer je 2 Tr. Cocain r.	10'	20'	30'	40'	50'	60'
1	re. 7.5 li. 8.0	8.0 7.0	9.0/9.5 8.0	9.0 7.0	8.5 7.0	8.5 7.5	8.0 7.5
2	re. 8.5 li. 9.5	9.5 9.5	10.0 8.5	9.5 8.5	9.0 9.5	10.0 9.0	9.5 8.5
3	re. 8.0 li. 8.5	9.5 9.0	9.5 9.0	9.0 9.0	9.0 8.5	9.0 8.5	9.0 8.5
4	re. 5.5 li. 6.5	9.5 7.0	8.0/8.5 7.5/7.0	8.5 7.0	8.0 6.5	8.0 7.0	8.5 7.0
5	re. 8.0 li. 8.0	8.5 7.5	8.5 7.5	8.5 7.0	8.0 7.0	8.0 7.0	8.0 7.0
6	re. 8.0 li. 8.0/7.5	9.0 8.5	9.5 9.0	9.5 8.5	9.5 8.5	9.5 8.5	9.5 8.5
7	re. 7.5 li. 8.0/7.5	9.5 8.0	10.0 8.0	10.0 8.5	10.0 8.5	10.0 8.5	9.5 7.5
8	re. 8.5 li. 9.0/8.5	9.5 9.0	10.0 9.5	10.0 9.0	10.0 9.0	10.0 9.0	9.5 9.0
9	re. 9.0 li. 9.0/9.5	10.0 9.5	10.0 9.5	10.0 9.5	10.0 9.0	10.0 9.0	10.0 9.0
10	re. 6.0/5.5 li. 6.0	10.0 9.0/8.5	10.0 9.0	10.0 8.5	9.5 7.5	8.5 6.5	8.5 7.0

Tab.4: Zweiter Cocaintest am 17.10. (nach der ersten Injektion)

Tier Nr.	leer	10'	20'	30'	40'	50'	60'
je 2 Tr. Cocain re							
1	re. 6.5 li. 6.5	7.5/8.0 7.5	8.5/8.0 7.0/6.5	8.5 6.5/6.0	8.5/8.0 6.5	9.0/8.5 6.5	8.0/8.5 6.5
2	re. 8.0 li. 8.5	10.0 9.5	10.0 9.0	9.5 8.5/9.0	10.0 9.5	9.5 9.0	9.0 8.5/9.0
3	re. 8.5 li. 8.5/8.0	9.0 8.5	9.0 8.5	9.0 9.0	9.5 9.0	9.5 8.0/8.5	9.5 9.0/8.5
4	re. 5.5/6.0 li. 6.0/6.5	9.0/9.5 7.0	9.5 8.5/8.0	9.0 8.0/7.5	9.0 8.0/7.5	9.0 7.5	8.0/9.0 7.5/6.5
5	re. 5.0 li. 4.5	5.5 4.5	6.0 5.5/5.0	5.5/6.0 5.0	5.5 5.0	5.5 5.0	5.5 5.0
6	re. 5.5 li. 5.0	5.5 5.5	6.0 5.5	5.5 5.5	6.0/5.5 5.5/5.0	6.0/5.5 5.5	5.5 5.5
7	re. 4.5 li. 5.5/4.5	6.0/5.5 6.0	6.5/6.0 6.0	6.0 6.0	6.0/5.5 6.5/6.0	6.0/5.5 6.0	5.5 6.5
8	re. 6.5 li. 6.0	7.0 6.5	7.0 6.5	7.0 6.5	6.5 6.5	6.5 6.0	6.5 7.0/6.5
9	re. 6.0/6.5 li. 6.5	6.5 6.0	7.0 6.5	7.0 7.0/6.5	6.0/6.5 6.5/6.0	6.5/6.0 6.5/6.0	6.0 6.0
10	re. 2.5 li. 2.5	5.5/5.0 5.5/5.0	5.5/5.0 5.5	5.5 5.0	6.0 5.0	5.5 4.5/4.0	5.0 4.0

Tab. 5: Dritter Cocaintest am 20.10. (nach der vierten Injektion)

Tier Nr. leer je 2 Tr. Cocain re		10'	20'	30'	40'	50'	60'
1	re. 7.0	8.0/7.5	8.5/8.0	8.5	8.0/7.5	8.5/9.0	8.0
	li. 7.0	7.5/7.0	7.0/6.5	7.0/6.5	6.5/6.0	7.0	6.5
2	re. 8.5/8.0	9.5	10.5	10.0	9.5	9.5	9.5
	li. 9.0	9.0	9.5	9.0	8.5/9.0	9.0	8.5/8.0
3	re. 7.5	8.5	9.0	9.5	10.0	10.0	10.5
	li. 8.0	8.5	9.0/8.5	8.5	9.0	9.0/8.5	9.0
4	re. 4.5	8.5	9.5	10.0	9.0	9.0	8.5/9.0
	li. 3.5	5.5/6.5	7.0/6.0	5.5	5.5	4.0/6.5	6.5/5.0
5	re. 5.5	5.5	5.5/5.0	5.0	5.0	5.0	5.5
	li. 5.5	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
6	re. 5.5/6.0	6.5	6.0/5.5	6.0	5.5	6.0	5.5/6.0
	li. 6.0/5.5	6.5/6.0	5.5	6.5/6.0	5.5/6.0	5.5	6.0
7	re. 5.0	5.0	5.0/5.5	5.0	5.0	5.0/5.5	5.0
	li. 6.0	6.0	6.0	5.5	5.5	6.0	5.5
8	re. 7.0/6.5	7.0	7.0	7.5/7.0	7.0	7.0	7.0
	li. 6.5	7.0	6.5	7.0	6.5	7.0	6.5
9	re. 7.0	7.0/7.5	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0/7.5
	li. 7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0
10	re. 2.5/3.0	5.0/4.5	4.5	5.0/4.5	4.5/5.0	4.5	4.5
	li. 3.0	5.0/4.5	4.5/5.0	5.0	4.6/5.0	4.5	4.0

Tab. 6: Vierter Cocaintest am 25.10. (nach der 8. Injektion)

Tier Nr.		10'	20'	30'	40'	50'	60'
je 2 Tr. Cocain r.							
1	re.	6.0	6.5/6.0	7.0	8.0	7.0	7.0
	li.	6.0/6.5	6.5/6.0	6.0/5.5	6.0	6.0	5.5
2	re.	8.5	9.5	10.0	10.0/10.5	10.0	9.5/9.0
	li.	9.0	9.5/9.0	8.5	9.0/8.5	8.5	8.0
3	re.	7.0/7.5	8.0	9.0	9.0	9.0	9.0
	li.	7.5/8.0	8.5	7.0	8.0/7.5	7.0	7.5
4	re.	5.0/4.0	7.0	8.5/9.0	9.5	8.5	8.0
	li.	5.0	5.0	5.5/7.0	6.5	5.0/5.5	5.0/5.5
5	re.	4.5	5.0	5.5	5.0	5.5	5.0
	li.	4.5	5.0	5.5	5.0	5.5	5.0
6	re.	5.5	5.5	5.5	5.5/5.0	5.5	6.0
	li.	5.5	5.5	6.0/5.5	5.5	6.0/5.5	6.0/5.5
7	re.	5.0	6.0/5.5	5.5	5.5	5.5	5.5
	li.	6.0/5.5	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
8	re.	7.0/6.5	7.0/6.5	7.5	6.5/7.0	7.0	7.0
	li.	6.0	7.0/6.5	7.0	7.0	7.0	7.0
9	re.	7.0/7.5	7.0	7.0	7.0	7.5	7.0
	li.	7.0/6.5	7.0	7.5/7.0	7.5	7.5	7.5
10	re.	2.5/3.0	5.5	5.5	5.0	5.0	5.0
	li.	3.5	5.5	4.0	5.0/4.5	5.0	5.0

Tab. 7: Fünfter Cocaintest am 31.10. (nach der 13. Injektion)

Tier Nr. leer je 2 Tr. Cocain r.		10'	20'	30'	40'	50'	60'
1	re. 6.5 li. 6.5	7.0 6.0	8.5/8.0 6.0	8.5 6.0	8.0 6.0	9.0/8.5 6.5	8.0 6.5
2	re. 9.0 li. 9.5	10.0 9.5	10.5 9.5	10.5 9.5	10.0 9.5	10.0 9.0/9.5	9.5 9.0
3	re. 6.0 li. 6.5/6.0	9.0 8.5/8.0	9.5 9.5	9.5 8.5/9.0	10.0 9.5	10.0 9.0	10.0 9.0
4	re. 6.0/4.5 li. 6.0/5.0	9.5 7.0/6.5	10.5 8.5/7.5	10.0 6.5/7.5	9.0 6.0/7.0	8.0 6.0	9.0/8.5 6.0
5	re. 5.0/5.5 li. 5.0	5.5 5.5	5.5 5.5/5.0	5.5 5.5	5.5/5.0 5.0/5.5	5.0 5.0	5.0 5.0
6	re. 6.0 li. 6.0	6.5 6.0	6.5 6.5	6.5 6.5	6.0 6.5	6.5 6.5	6.5 6.5
7	re. 6.0 li. 6.0	6.5/6.0 6.0	6.0 6.0	6.5 6.5	6.5/6.0 6.5	6.0 6.5	6.5 6.5
8	re. 6.5 li. 6.0	7.5 6.5	7.0 7.0/6.5	7.0 6.5	7.0 6.5	7.0 7.0	7.0 6.5
9	re. 7.0 li. 7.0	7.0 7.0	7.0 7.0	7.0 7.0	7.0 7.0	7.0 7.0	7.0 7.0
10	re. 4.0 li. 3.0	5.0 4.5/5.0	5.5 5.0	5.5/5.0 5.0	5.0 4.5/5.0	5.5/5.0 5.0	5.0 4.0/4.5

Tab. 8: 6. Cocaintest am 7.11. (nach der 18. Injektion)

Tier Nr.	leer	10'	20'	30'	40'	50'	60'
je 2 "r. Cocain r.							
1	re. 6.0	6.5/6.0	7.0	7.0/7.5	7.5	8.0/7.5	7.5
	li. 6.0	6.5/6.0	7.0/6.5	6.0	6.0	7.0	6.5
2	re. 8.5	9.0	10.0	10.0	10.0	9.5	9.5
	li. 9.5	9.5	9.5	9.5	9.5	9.5/9.0	9.0
3	re. 7.0	7.5	8.5	9.0	9.0	9.5	9.0
	li. 7.0	7.5	8.5	8.0	8.5/8.0	8.5	8.5/8.0
4	re. 4.5	7.5	10.0/9.5	9.5	9.5	8.0	8.0
	li. 4.5	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0/5.5	5.5/6.0
5	re. 4.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
	li. 4.0	5.5	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
6	re. 5.0	5.5	5.5	5.5/6.0	5.5	5.5	5.5
	li. 5.0	5.5	5.5	5.5	5.5	5.5/6.0	5.5
7	re. 4.5	5.0	5.5/5.0	5.0	5.0	4.5	5.0/4.5
	li. 5.0	6.0/6.5	5.5	5.0	5.5	5.5	5.5
8	re. 6.0	6.5	6.0	6.5	6.5	6.5	6.5
	li. 6.0	6.5	6.5	6.5	6.5	6.5/6.0	6.5
9	re. 6.5	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0/6.0	7.0/6.5
	li. 7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0
10	re. 2.5	4.5	5.0	4.5	4.0	4.5/5.0	5.0/3.5
	li. 2.5	5.0	5.0	4.0	3.5	3.5	3.5

Tab. 9: 7. Cocaintest am 14.11. (nach der 24. Injektion)

Tier Nr.	10'	20'	30'	40'	50'	60'
je 2 gr. Cocain r.						
1 re.	5.5	6.0	6.0/6.5	7.5	7.5/7.0	7.5/7.0
li.	5.5/6.0	6.0		6.0	5.5	5.5
2 re.	8.0	8.0	10.0	8.0	9.0/8.5	8.5
li.	8.5	8.0/7.5	8.5	7.5/7.0	7.5	7.0
3 re.	6.5/7.0	7.5	8.0/7.5	8.5	8.5/8.0	8.5/8.0
li.	7.5	7.5	7.5/7.0	7.0/7.5	7.0	7.0
4 re.	3.0	6.0/6.5	7.5	7.0	7.5/7.0	6.0
li.	3.5	3.0	4.0/3.5	3.5/3.0	4.5/4.0	4.0/3.5
5 re.	5.0	5.0	5.5/5.0	5.0	5.0	5.0
li.	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
6 re.	5.0	5.5/6.0	6.0	5.5	6.0	5.5/6.0
li.	4.5	5.5/5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
7 re.	4.5	5.0	5.0	5.0	5.5/5.0	5.0
li.	4.5	5.0	5.0	5.0/5.5	5.0	5.0
8 re.	6.0	6.5	7.0	6.5/6.0	6.0	6.5
li.	5.5	6.5	6.5	6.5	6.0	6.5/6.0
9 re.	6.5	6.0/6.5	6.5/7.0	6.5	6.5	6.5
li.	6.0	6.0	6.5/7.0	6.5	6.5	6.5
10 re.	3.0	3.5/3.0	4.5/4.0	4.5/4.0	4.5	4.0
li.	2.5	3.0	3.0	3.0/3.0	3.0	3.0

Tab. 10: 8. Cocaintest am 21.11. (nach der 30. Injektion)

Tier Nr.	leer	10'	20'	30'	40'	50'	60'
je 2 Tr. Cocain r.							
1	re.	6.0/5.5	6.0/5.5	7.0	7.0/7.5	7.5/7.0	7.0/7.5
	li.	6.0/5.5	6.0/5.5	5.5	5.5/6.0	5.5	6.0/5.5
2	re.	7.0	9.0	10.0	9.5/9.0	8.5/9.0	9.0/8.5
	li.	7.5/7.0	7.0/7.5	7.5	7.5/7.0	7.5	7.5/7.0
3	re.	7.0/7.5	7.5	7.5	9.0	9.0/8.5	9.0
	li.	7.5/7.0	7.0	7.5	7.5/7.0	7.0	7.5
4	re.	5.0/4.5	8.5/8.0	9.0	9.0/8.5	8.5/7.5	8.0
	li.	4.0	5.0	4.5	4.5	4.5/5.0	4.5
5	re.	5.0	5.0	5.0	5.0/5.5	5.0	5.0/5.5
	li.	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.5
6	re.	5.0	5.5	5.5	6.0	6.0	5.5
	li.	5.0/4.5	5.0	5.5/5.0	5.0	5.0	5.0
7	re.	5.0	5.0/5.5	5.5/5.0	6.0/5.5	6.0	6.0
	li.	5.0	5.5	5.5	5.5	5.5/5.0	5.0
8	re.	6.5	6.5/7.0	6.5/7.0	7.0	7.0	7.0
	li.	6.5	6.5/7.0	7.0	7.0	7.0	7.0/6.5
9	re.	6.5	6.5	6.5	6.5	6.5/7.0	6.5/7.0
	li.	6.5	6.5	6.5	6.5	7.0	6.5
10	re.	3.5	5.0	6.0/5.5	5.5	6.0/5.5	5.0
	li.	4.0	4.5/4.0	5.0	3.5	3.5	3.5

Tab. 11: 9. Cocaintest am 28.11. (nach der 36. Injektion)

Tier Nr.	leer	10'	20'	30'	40'	50'	60'
je 2 Tr. Cocain r.							
1	re. 7.0/6.5	6.5	8.5	9.0	8.5	9.0/8.5	9.0
	li. 6.5	6.5/6.0	6.5	6.5/6.0	5.5/6.0	6.0	6.5/6.0
2	re. 9.0	10.5	10.5	10.0/10.5	10.5	10.5	10.5
	li. 9.0	9.0/8.5	9.0/8.5	8.0/8.5	9.0/8.5	8.5	8.0
3	re. 7.5	8.0	9.0	9.5	9.5	9.5	9.5
	li. 8.0	8.0/8.5	8.0/8.5	8.5	8.0	8.0	8.5
4	re. 5.5/4.5	9.0/8.0	10.0	10.0/9.5	8.5	8.0	7.5
	li. 5.0/4.0	6.0/4.5	6.5/4.5	7.0/5.5	4.5	5.0/4.0	4.5/4.0
5	re. 5.5	5.5	5.5	5.5/6.0	5.5	5.5	5.5
	li. 5.5	5.5	5.5	5.5/6.0	5.5	5.5	5.5
6	re. 5.5/6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.5	6.5
	li. 5.5	5.5	5.5	5.5/6.0	6.0	6.0	6.0
7	re. 5.5	5.5	5.5/6.0	6.5/6.0	6.0	6.5	6.5/6.0
	li. 5.5	5.5	6.0/5.5	6.0	6.0	6.0/5.5	5.5
8	re. 6.0	6.0	6.5/6.0	6.5	6.5	6.5/7.0	7.0
	li. 6.0/5.5	6.0	6.5	6.5	6.0	6.0	6.5
9	re. 6.5	6.5	6.5/7.0	6.5	6.5	6.5	6.5
	li. 6.5	6.5	7.0	6.5	6.5	6.0	6.0
10	re. 4.0	4.5	5.0/5.5	5.0	5.0/5.5	5.5	5.0
	li. 3.5/4.0	4.5	5.0/4.0	5.0	3.5	3.0	3.5

Tab.12: Mittelwerte der einzelnen Tests (K = Kontrolltier,
M = Megaphentier)

M = Megapneumotier)									
Datum Test Nr.	Tier	Zwischen= leer messung	10'	20'	30'	40'	50'	60'	
16.10. Leermes= sung	K	re.	7.4	9.1	9.2	9.0	8.6	8.8	8.6
		li.	8.1	8.1	8.4	7.9	7.7	7.7	8.0
	M	re.	7.7	9.4	9.7	9.0	9.6	9.3	9.1
		li.	7.9	8.8	8.7	8.5	8.2	8.1	7.9
17.10. Nr.2	K	re.	7.2	9.0	9.2	9.0	9.2	9.2	9.1
		li.	7.4	8.1	8.1	7.9	8.2	7.9	7.7
	M	re.	5.0	5.9	6.2	6.1	5.9	5.8	5.6
		li.	4.9	5.6	5.7	5.8	5.7	5.4	5.6
20.10. Nr.3	K	re.	7.1	8.6	9.3	9.5	9.1	9.3	9.2
		li.	6.9	7.7	7.9	7.4	7.4	7.5	7.4
	M	re.	5.4	6.0	5.8	5.9	5.7	5.8	5.8
		li.	5.6	6.0	5.8	5.9	5.7	5.8	5.7
25.10. (24 Std. nach der 7.Inj.)	K	re. 6.3							
		li. 6.7							
	M	re. 6.8							
		li. 6.7							
25.10. Nr.4	K	re.	6.6	7.7	8.8	8.8	9.2	8.6	8.3
		li.	7.0	7.1	7.7	7.1	7.2	6.7	6.6
	M	re.	5.3	5.9	6.0	6.1	5.8	6.0	6.0
		li.	5.3	5.9	5.9	6.0	5.9	6.0	6.0
24 Std. nach der 9. und 12. Inj.	K	re. 6.4/7.1							
		li. 6.0/7.1							
	M	re. 6.0/6.6							
		li. 6.0/7.0							
21.10. Nr.5	K	re.	6.7	8.9	9.7	9.6	9.2	9.2	9.1
		li.	6.9	7.6	8.2	7.8	7.9	7.7	7.4
	M	re.	5.7	6.3	6.3	6.3	6.1	6.1	6.1
		li.	5.5	5.9	6.1	6.1	6.1	6.1	5.9
24 Std. nach der 14. und 17. Inj.	K	re. 7.4/6.9							
		li. 7.4/7.2							
	M	re. 6.6/6.6							
		li. 6.8/6.8							

Datum Test Nr.	Tier	Zwischen= messung	leer	10'	20'	30'	40'	50'	60'
7.11.	K	re.	6.5	7.6	8.8	8.9	9.0	8.7	8.5
		li.	6.8	7.3	7.7	7.4	7.4	7.6	7.4
Nr.6	M	re.	4.4	5.6	5.6	5.6	5.5	5.5	5.5
		li.	4.6	5.9	5.7	5.5	5.6	5.5	5.5
24 Std. nach der	K	re. 6.2/6.0							
20. und		li. 6.4/6.1							
23. Inj.	M	re. 6.2/6.5							
		li. 6.4/6.5							
14.11.	K	re.	5.6	6.9	7.9	7.9	8.0	7.6	7.5.
		li.	6.5	6.1	6.4	5.9	6.3	5.8	5.8
Nr.7	M	re.	5.0	5.3	5.7	5.4	5.5	5.4	5.5
		li.	4.7	5.1	5.2	5.3	5.1	5.1	5.1
24 Std. nach der	K	re. 6.7/6.0							
26. und		li. 6.9/6.2							
29. Inj.	M	re. 6.9/6.4							
		re. 6.9/6.7							
21.11.	K	re.	6.2	7.6	8.4	8.5	8.5	8.3	8.3
		li.	6.1	6.2	6.3	6.3	6.2	6.2	6.3
Nr.8	M	re.	5.3	5.7	5.8	5.9	6.1	6.0	5.9
		li.	5.3	5.5	5.7	5.6	5.4	5.5	5.4
24 Std. nach der	K	re. 7.2/6.8							
32. und		li. 7.4/6.8							
35. Inj.	M	re. 6.9/6.4							
		li. 6.9/6.7							
28.11.	K	re.	7.1	8.4	9.5	9.6	9.3	9.2	9.1
		li.	7.0	7.1	7.5	7.5	6.8	6.8	6.8
Nr.9	M	re.	5.5	5.7	5.9	5.9	6.0	6.2	6.1
		li.	5.4	5.7	5.8	5.9	5.6	5.4	5.5

Tab. 12, die die Mittelwerte für die einzelnen Tests enthält, bildet die Grundlage zu den folgenden Abbildungen 4 bis 12, in denen die Mittelwerte für die Kontrolltiere und die Versuchstiere, jeweils für das rechte und linke Auge, eingetragen wurden. Die Ordinate gibt den Durchmesser in mm an, die Abszisse die Zeit in min. Für die Tests während der Megaphenbehandlung wurde ausserdem zum Vergleich die Kurve für das rechte Auge der Versuchstiere beim Cocainetest vor Behandlungsbeginn eingezeichnet. Von Abb. 7 an finden sich zu Anfang jeder Kurve zwei Werte von Leermessungen, die 24 Stunden nach der letzten Injektion gewonnen wurden.

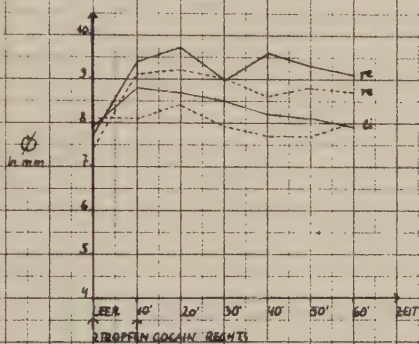


ABBILDUNG 4:
Ergebnis des Cocaintestes am 16.X.
Leermessung am Tag vor der
1. Megapheninjektion

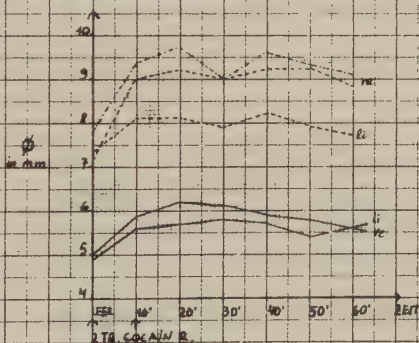


ABBILDUNG 5:
Ergebnis des Cocaintestes am 17.X.
2 Std. nach der 1. Injektion

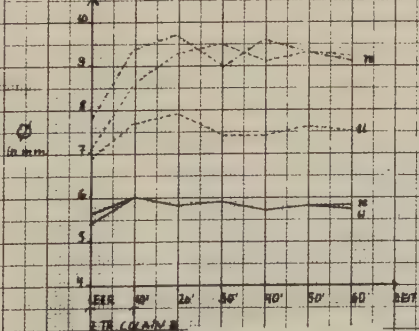


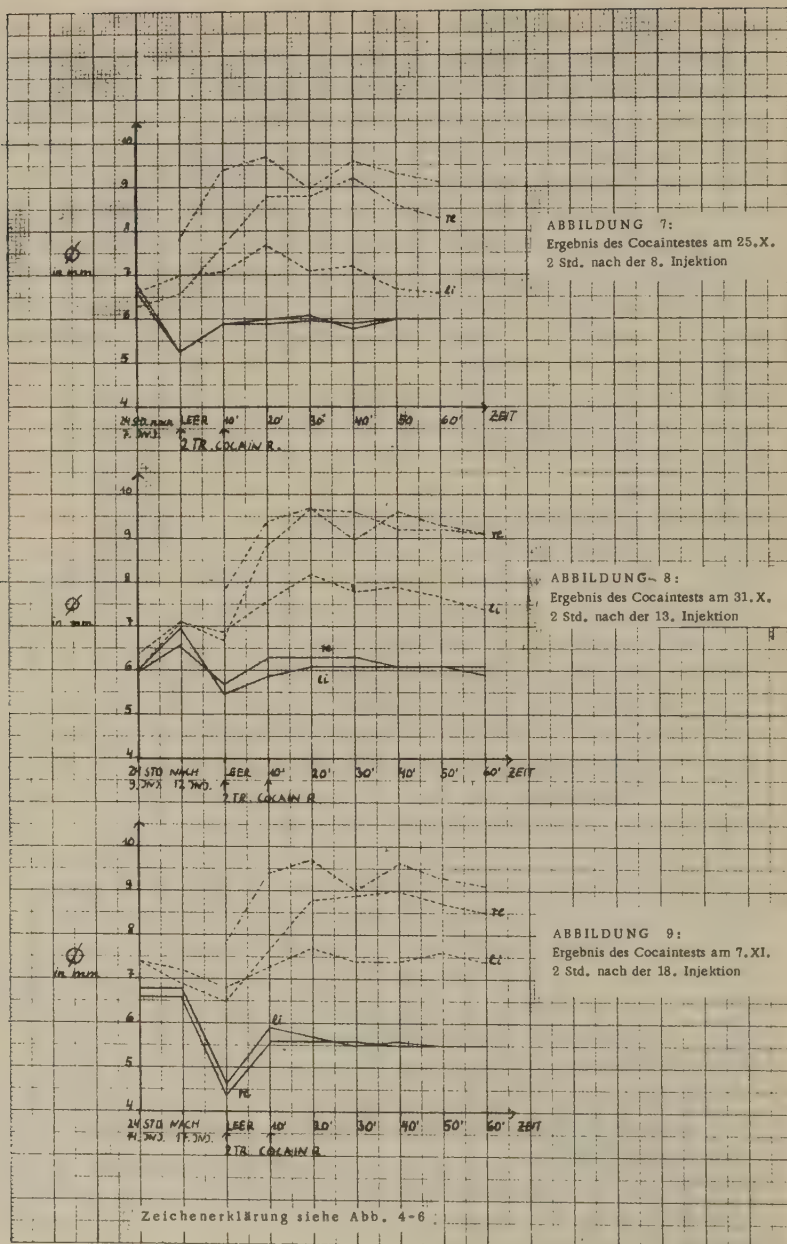
ABBILDUNG 6:
Ergebnis des Cocaintestes am 20.X.
2 Std. nach der 4. Injektion

ABSZISSE = Zeit in Min.
ORDINATE = Pupillendurchmesser in mm

= Versuchstiere (Messungstag)

= Kontrolltiere

= Versuchstiere vor der Megaphenbehandlung



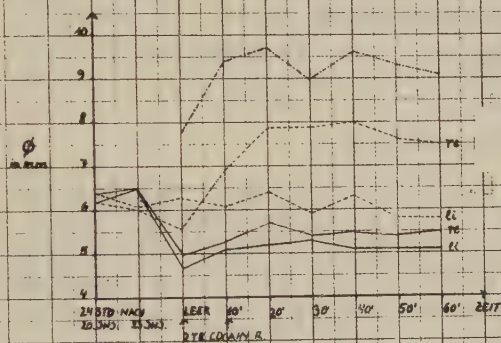


ABBILDUNG 10:
Ergebnis des Cocaintestes am 14. XI.
2 Std. nach der 24. Injektion

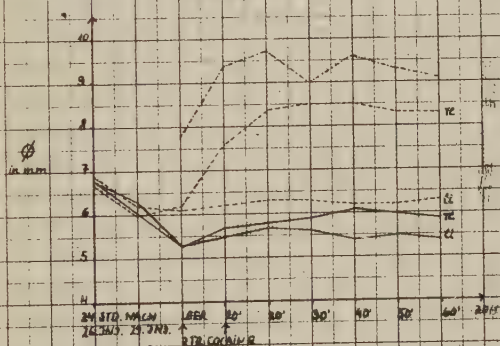


ABBILDUNG 11:
Ergebnis des Cocaintestes am 21. XI.
2 Std. nach der 30. Injektion

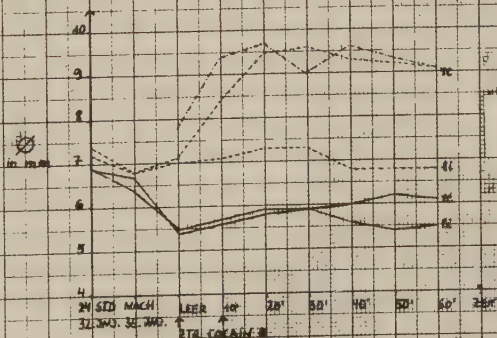


ABBILDUNG 12:
Ergebnis des Cocaintestes am 28. XI.
2 Std. nach der 36. Injektion

Zeichenerklärung siehe Abb. 4-6

Unter Berücksichtigung der Messungsgenauigkeiten lässt sich aus den vorhergehenden Abbildungen nicht auf Gewöhnung schliessen, wie sie im Cocaintest nachgewiesen werden sollte. Die genauere Besprechung dieser Ergebnisse folgt im nächsten Kapitel.

5. Histologische Untersuchung

Nach der Tötung am 51. Tag nach Beginn der Behandlung wurden sofort sämtliche Augen zur histologischen Untersuchung vorbereitet. Der Befund aller Netzhäute war ohne Besonderheiten, nur bei Tier 1 (Kontrolle) und bei Tier 8 (Megaphen) fand sich ein geringes Ödem der Nervenfasern und Ganglienzellschicht. Dieses kann also keine Folge des Megaphens gewesen sein.

IV. BESPRECHUNG DER EINZELNEN ERGEBNISSE, ZUSAMMENFASSUNG DERSELBEN UND FRAGENBEANTWORTUNG

1. Gewicht

Wie schon im vorhergehenden Kapitel festgestellt wurde, ist die Gewichtszunahme bei den megaphenbehandelten Tieren deutlich herabgesetzt. Während die Kontrolltiere in der Beobachtungszeit durchschnittlich um 560 g an Gewicht zunahmen, betrug der Zuwachs an Körpergewicht bei den Tieren mit Megaphenbehandlung im gleichen Zeitraum nur 127 g im Durchschnitt. Diese Feststellung machten auch WAGNER und LOESER und FILK. Tabelle 3 (Mittelwerte) zeigt bei den Versuchstieren in der zweiten Woche eine geringe Abnahme. Da auch die Kontrollen in dieser Zeit nur sehr wenig zugenommen haben, möchte ich dies auf Umwelt- und Futtereinflüsse zurückführen. Der durchschnittliche Gewichtsanstieg in der sechsten und siebten Woche um 35 und 36 g kann nicht für eine Gewöhnung sprechen, weil schon in der ersten und vierten Woche der Behandlung die Zunahme 42 und 33 g betrug. Ausserdem erhielten die Tiere während der letzten sieben Tage, d. h. in der siebten Woche, kein Megaphen mehr. Die immer noch geringe Gewichtszunahme während dieser Zeit deutet eher darauf hin, dass die langandauernde Megaphenzufuhr auf das Allgemeinbefinden der Tiere auch nach Absetzen des Mittels noch Einfluss hatte. Bemerkenswert ist, dass der Gewichtsabnahme im Tierversuch starke Gewichtszunahme beim Menschen gegenüberstehen, die in der Klinik bei Behandlung mit hohen Megaphendosen beobachtet wurden (JANZARIK).

Abschliessend zu diesem Abschnitt sei gesagt, dass sich an Hand der Gewichtsverläufe im Gegensatz zu den Beobachtungen von LOESER und FILK keine Gewöhnung an Megaphen nachweisen liess.

2. Allgemeinverhalten

Hierüber wurde schon ausführlich berichtet. Da die Kaninchen im Lauf der Behandlung wieder lebhafter wurden, lässt sich auf eine Gewöhnung schliessen. Das Refraktärwerden der Tiere gegenüber Megaphen im Lauf einer Behandlung mit gleichbleibenden Dosen unterstreicht die Versuchsergebnisse von LOESER und WIRTH.

3. Augenuntersuchungen

Äusserlich traten keine Schäden auf. Auch die in der Klinik beschriebenen Konjunktivitiden allergischer Genese (ULLERICH, WULF und WISKEMANN, HIOB und HIPPIUS) waren nicht zu beobachten. Die Befunde der Spiegeluntersuchungen waren mit Ausnahme von Tier 6 und Tier 7 unauffällig. Die histologische Untersuchung ergab aber auch für die beiden Kaninchen, bei denen es fraglich schien, ob das Netzhautbild noch physiologisch war, einen normalen Befund. Es liessen sich damit keine Netzhautschäden am Auge nachweisen. Das stimmt mit den Untersuchungsergebnissen von WAGNER überein.

4. Cocaintests

Es folgt die Besprechung der Abb. 4 bis 12 von den Cocaintests, weil sich hieraus die Versuchsergebnisse am besten ableiten lassen.

Abb. 4: (Am Tag vor der ersten Megapheninjektion) zeigt bei beiden Gruppen eine deutliche Cocainmydriasis des behandelten Auges. Da die Pupillen schon vor Versuchsbeginn relativ weit waren, konnte die Differenz zur maximalen Erweiterung nicht sehr gross werden und dadurch die Kurve nicht so eindrucksvoll.

Abb. 5 (2 Stunden nach der Erstinjektion) erweckt zunächst den Eindruck, dass die Megaphentiere doch noch auf Cocain reagieren. Das ist aber nicht der Fall, da der Anstieg der Pupillenweite noch im Bereich der Messfehler liegt. Ausserdem sind die Schwankungen für das rechte und

linke Auge gleich gross. Die durch Megaphen verursachte Miosis ist sehr deutlich.

Abb. 6 (2 Stunden nach der vierten Injektion) verläuft bei den Versuchstieren nahezu linear, auf beiden Augen gleich. Keine Reaktion auf Cocain, während sie bei den Kontrollen sehr deutlich ist.

Abb. 7-12 (eine Woche nach der Erstinjektion und dann jeweils eine Woche später) zeigen einen so gleichartigen Verlauf, dass sie gemeinsam behandelt werden können. Die Pupillen der Versuchstiere sind 24 Stunden nach der letzten Injektion wieder so weit wie die der unbehandelten Tiere. Nach der Megaphengabe verengen sie sich deutlich. Während die Megaphentiere miotisch bleiben, reagieren die unbehandelten Kaninchen mit der normalen Mydriasis auf Cocain.

Die Untersuchungen zeigten somit eindeutig, dass selbst nach sechswöchiger Megaphenbehandlung nach Cocaininstillation keine Pupillenerweiterung auftrat. So war mit Hilfe des Cocaintestes eine Gewöhnung an das Medikament nach dessen protrahierter Darreichung nicht eindeutig nachzuweisen. Diese Beobachtung steht in bemerkenswertem Gegensatz zu den Resultaten von KÜCHLE (2), der nach Eserineinträufelung bei längerer Megaphenverabfolgung ein Nachlassen der verstärkten miotischen Wirkung dieses Medikamentes feststellen konnte. Ein derartiges Phänomen betrachtete er als Ausdruck einer Gewöhnung an Megaphen. Diese unterschiedlichen Ergebnisse deuten darauf hin, dass wohl der relative Parasympathikotonus im Lauf der Zeit nachlässt, während die sympathikolytische Megaphenwirkung offenbar über einen längeren Zeitraum unvermindert anhält. Damit scheint der Eserintest, nicht aber der Cocaintest, geeignet, eine Gewöhnung an Megaphen nach dessen protrahierter Darreichung nachzuweisen.

5. Histologische Untersuchung

Die histologischen Befunde aller Netzhäute waren ohne Besonderheiten. Da das Ödem in der Nervenfasern- und Ganglienzellschicht sowohl bei einem mit Megaphen behandelten Tier als auch bei einem unbehandelten Kontrolltier auftraten, kann man in keinem Fall von einer Netzhautschädigung des Kaninchenauges durch Megaphen sprechen. Die Untersuchungsergebnisse decken sich mit denen WAGNERs.

6. Zusammenfassung der Ergebnisse

Abschliessend sei nochmals kurz zusammengefasst, dass sich weder im Cocaintest noch an Hand der Gewichtsverläufe während einer sechswöchigen Megaphenbehandlung eine Gewöhnung des Kaninchens an das Medikament nachweisen liess. Dagegen sprach das Allgemeinverhalten der Tiere deutlich für eine solche. Das führt zu dem Schluss, dass sich im Laufe einer Dauerbehandlung mit Megaphen eine Gewöhnung an dieses nur mit einem Teil der angewandten Untersuchungsmethoden nachweisen liess, oder aber sich verschiedene Teile des Organismus in unterschiedlichem Mass an das Medikament gewöhnen. Dafür sprechen sowohl die Beobachtungen von WIRTH, die auf Seite 8 beschrieben wurden, als auch die entgegengesetzten Ergebnisse des Eserintests von KÜCHLE (2) und des hier durchgeführten Cocaintests.

Beobachtung der Augen, Spiegeluntersuchung und die histologische Untersuchung ergaben keinerlei Anhalt für megaphenbedingte Schäden ^{+) .}

+) Die während der Fertigstellung dieser Arbeit von BAUMANN veröffentlichten Ergebnisse von Augenuntersuchungen Megaphen-behandelter Patienten bestätigen, dass auch in der Klinik weder funktionelle noch morphologische toxische Schädigungen der Netzhaut durch das Medikament nachzuweisen waren.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden Untersuchungen angestellt, ob sich bei protrahiert verabfolgten hohen Megaphendosen erstens eine Gewöhnung an das Medikament und zweitens eine Schädigung durch dasselbe am Kaninchenauge feststellen lässt. Zum Vergleich dienten vier unbehandelte Kontrolltiere. Sechs Kaninchen erhielten täglich 20 mg/kg Körpergewicht Megaphen als 2,5 %ige Lösung, mit physiologischer Kochsalzlösung auf 5 ccm zur Vermeidung von Resorptionsverschlechterung verdünnt, subcutan injiziert. Zur Frage der Gewöhnung wurden Gewichtsverläufe notiert und in Kurven dargestellt. Ausserdem wurde das Allgemeinverhalten der Tiere beobachtet und Pupillentests mit Cocain vorgenommen. Ausser der im Lauf der Behandlung langsam wiederkehrenden Lebhaftigkeit der Kaninchen sprach keine der Beobachtungen für eine Gewöhnung an das Präparat. Augenuntersuchungen, Spiegelbefunde und histologische Untersuchung der Augen ergaben keinen Anhalt für Megapheuschäden.

VI. SCHRIFTTUM

- Baumann, H. Treten nach langdauernder und hochdosierter
Largactiltherapie Schädigungen des Sehorgans
auf?
Klin. Monatsbl. f. Augenh. 130, 6, 769, 1957
- Bierent, P. La Chlorpromacine en Ophthalmologie.
La Presse Méd. 62, 59, 1217, 1954
- Boardman Fatal Case of Toxic Hepatitis implicating
Chlorpromacine.
Brit. Med. J. 4887, 578, 1954
- Goldman, D. Treatment of Psychotic States with Chlorpro-
macine.
J. A. M. A. 157, 1274, 1955
- Gramberg Danielsen(1) Die Behandlung des Glaukoms mit Megaphen.
Ophthalmologica, 130, 6, 403, 56
(2) Das Megaphen in der Augenheilkunde.
Klin. Monatsbl. f. Augenh. 129, 252, 1956
- Heim Diskussion zu: "Dégénérescence pigmentaire
de la rétine d'origine médicamenteuse".
Ophthalmologica, 131, 296, 1956
- Hiob u. Hippus Überempfindlichkeitserscheinungen der Haut
durch Megaphen.
Ärztl. Wschr. 10, 22, 501, 1955
- Janzarik Zur Psychopathologie der Megaphenwirkung
Der Nervenarzt, 25, 331, 1954
- Küchle, H. J. (1) Bedeutung des Megaphen für die Ophthalmologie
Therap. Ber. 28, 77, 1956

- Küchle, H. J. (2) Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung von Megaphen auf das Auge. 59. Zusammenk. d. Deutsch. Ophthalm. Ges. Heidelberg 1955
- Levy Le Largactil en Injection rétrobulbaire. La Presse Méd. 63, 19, 388, 1955
- Lewis, Sawicky Contactdermatitis from Chorpromacine. J. Americ. Med. Assoc. 157, 909, 1955
- Loeser u. Filk Zur Frage der Gewöhnung bei Ratten nach oraler Megaphenzufuhr. Klin. Wschr. 32, 661, 1954
- Phillip Erfahrungen mit Megaphen in der Behandlung psychisch Erkrankter. Nervenarzt 26, 63, 1955
- Thiel u. Hollwich Auge, Zwischenhirnreflex und Augendruck. Beih. der Klin. Monatsbl. f. Augenh. 23, 196, 1955
- Ullerich, Wulf u. Wiskemann - Augenaaffektionen bei schwerer Lichtsensibilisierung der Haut. Aus der Univ. Augenkl. u. der Univ. Hautkl. Hamburg Eppendorf
- Verrey Dégénérescence pigmentaire de la rétine d'origine médicamenteuse. Ophthalmologica 131, 296, 1956
- Wagner Untersuchungen über die Wirkung von Phenothiazinderivaten auf den Augenhintergrund des Tieres. Klin. Monatsbl. f. Augenh. 129, 772, 1956
- Wirth Zur Pharmakologie der Hibernation. Zentralbl. f. Neurochirurgie 227 (s) 1954

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Privatdozent Dr. H. J. KÜCHLE für die Überlassung des Themas, sowie für seine verständnisvolle Unterstützung und wertvolle Hilfe bei der Durchführung der Versuche meinen herzlichen Dank zu sagen.

Gleichzeitig danke ich Herrn Professor Dr. W. ROHRSCHEIDER wärmstens dafür, dass mir für die Arbeit die Einrichtungen der Klinik zur Verfügung standen.

Herrn Dekan Professor Dr. W. BÜNGELER danke ich für die Abnahme der Arbeit.

Lebenslauf

Am 7.12.1933 wurde ich als Tochter des damaligen Preussischen Staatsministers Bernhard Rust und seiner Ehefrau Annasofie, geb. Dietlein, in Berlin geboren. Dort besuchte ich 1940 die erste Volksschulklasse. Die folgenden zwei Jahre verbrachte ich in einem Kinderheim im Allgäu.

Im Herbst 1943 begann meine Schulzeit an der Staatl. Oberschule für Mädchen in Salzburg, die durch das Kriegsende 1945 abgebrochen wurde. Ab Dezember 1945 besuchte ich die Mittelschule in Wunstorf bei Hannover und ab Ostern 1946 die dortige Aufbauschule. Ostern 1948 trat ich in die Freie Waldorfschule in Hannover ein, wo ich 1953 im März meine Reifeprüfung bestand.

Mein medizinisches Studium begann ich im SS. 1953 an der Tierärztl. Hochschule in Hannover. Vom WS. 53/54 zum WS. 54/55 war ich in Tübingen immatrikuliert. Zum SS. 1955 siedelte ich nach München über, wo ich im gleichen Semester das Physikum bestand. Seither studierte ich in München und legte dort im Dezember 1958 das Staatsexamen ab.

